

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ÎN TRATAMENTUL TROMBOLITIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ACUT

Eremai Zota¹, Igor Crivorucica², Dumitru Cernobrov³, Renata Racila-Florescu⁴,
Stanislav Groppa⁵,

Instituția Medicală Sanitară Publică Institutul Medicină de Urgență,

¹Conferențiar universitar, catedra Neurologie și Neurochirurgie a FECMF
USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Medic neurolog, șeful secției Neurologie Boli Cerebrale Vasculare
al Institutului Medicină de Urgență,

³Medic neurolog, s. TI- cu Unitatea de STROKE, IMSP IMU,

⁴Medic rezident neurolog, catedra Neurologie și Neurochirurgie a FECMF,
USMF „Nicolae Testemițanu” cercetător științific stagiar, Laboratorul Neurobiologie și
Genetică medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁵Academician Academia de Științe a Republicii Moldova, profesor universitar, șeful catedrei
Neurologie și Neurochirurgie a FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: ezota@yandex.ru, tel. +373 69231805

Rezumat

Am efectuat o analiză retrospectivă a pacienților internați în Instituția Medicală Sanitară Publică Institutul Medicină de Urgență, secția Terapie Intensivă- STROKE diagnosticați cu accident vascular cerebral ischemic care au beneficiat de tratament trombolitic cu rt-PA. În perioada noiembrie 2005- februarie 2015 au fost spitalizați 7203 pacienți cu diagnosticul AVC ischemic acut, dintre care 106 (1,47%) au fost eligibili pentru tratament trombolitic. Pacienții au fost divizați în loturi în dependență de vârstă, sex, prevalența factorilor de risc, scorul NIHSS la debut și conform criteriilor TOAST. Pacienții au fost evaluați după tratament trombolitic la 24h, 7 zile, 30 zile și 3 luni în baza scalei NIHSS, Indicelui Barthel, scalei Rankin modificată. Din 106 pacienți, în decurs de 3 luni de observație de la administrarea trombolizei, a survenit decesul în 16 cazuri, la bărbați- 9 (17,3%), femei- 7 (12,9%). Rata supraviețuirii e mare în rândul pacienților cu AVC cardioembolic, vârstă tânără, număr mic al comorbidităților și deficit neurologic mai puțin sever. Îmbunătățirea statutului funcțional în baza indicelui Barthel la 3 luni cu o valoare de peste 95% s-a estimat la 1/3 din pacienți, iar conform Scorului Rankin modificat s-a înregistrat valoarea medie de 1,7 p la femei și de 2,1p la bărbați, ceea ce indică că femeile au dat dovadă de o restabilire în timp un pic mai bună decât lotul de bărbați.

Cuvinte-cheie: accident vascular ischemic, tromboliză, beneficiu, mortalitate

Summary. Clinical aspects and evolution in the thrombolytic treatment of stroke

We performed a retrospective analysis of patients of the medical institution Public Health Institute of Emergency Medicine, Department of Therapy- STROKE diagnosed with ischemic stroke who received thrombolytic treatment with rt-PA. Between November 2005 and February 2015 were hospitalized 7203 patients with acute ischemic stroke diagnosis, of which 106 (1.47%) were eligible for thrombolytic therapy. The patients were divided into groups depending on age, sex, prevalence of risk factors, NIHSS score on debut and according to the TOAST criteria. The patients were evaluated after thrombolytic therapy in 24h, 7 days, one and 3 months according to the scale NIHSS, Barthel Index, modified Rankin scale. Out of 106 patients within 3 months of observation after administration of thrombolysis death occurred in 16 cases, men- 9 (17.3%), women- seven (12.9%). The survival rate is higher among patients with cardioembolic stroke, young age, few comorbidities and less severe neurologic deficit. Improvement in functional status at 3 months Barthel index with a value of over 95% has been estimated at 1/3 of patients and as modified Rankin Score was averaged at 1.7 p 2,1p women and men, which indicates that women showed a recovery time a little better than the group of men.

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, benefit, mortality

Резюме. Клинические аспекты и эволюция в тромболитической терапии инсульта

Мы провели ретроспективный анализ пациентов, поступивших в Институт Ургентной Медицины с диагнозом Ишемический инсульт, относительно которых был применён метод лечения системным тромболизисом препаратом rt-PA в условиях отделения Интенсивной терапии инсульта. В период с ноября 2005 года по февраль 2015 были госпитализированны 7203 больных с острым ишемическим инсультом, 106 (1,47%) из которых подходили для тромболитической терапии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста, пола, распространенности факторов риска, счёта NIHSS при поступлении и в соответствии с критериями TOAST. После проведения процедуры тромболитической терапии пациенты осматривались в течение 24 часов, на 7 и 30-й день, и по истечению 3-х месяцев с применением шкалы NIHSS, индекса Barthel, модифицированной шкалы Ранкина. В течение 3 месяцев наблюдения после проведения тромболизиса из 106 пациентов 16 скончались – 9

мужчин (17,3%), 7 женщин (12,9%). Выживаемость выше среди пациентов с кардиоэмболическим инсультом, молодого возраста, меньшим числом сопутствующих заболеваний и менее тяжелым неврологическим дефицитом. Улучшение функционального состояния по прошествии 3 месяцев согласно индекса Barthel более 95% было отмечено у 1/3 больных, а согласно шкалы Ранкина среднее значение 1,7 пункта было отмечено у женщин, и 2,1 пункта – у мужчин, что свидетельствует о том, что женщины продемонстрировали во времени немного лучшее восстановление, чем мужчины.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболизис, выгода, смертность

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, 15 milioane de oameni suferă un accident vascular cerebral (AVC) în întreaga lume în fiecare an. Dintre acestea, 5 milioane decedează și alte 5 milioane sunt invalidizate. În Europa aproximativ 650.000 de decese provocate de accident vascular cerebral se înregistrează în fiecare an [9]. Dintre toate accidentele vasculare cerebrale, aproximativ 80% sunt ischemice [1]. În SUA bărbații albi au o incidență a atacurilor de 62,8 la 100.000, rata decesului fiind de 26,3% din cazuri, în comparație cu femeile care au o incidență de 59 la 100.000 și rata decesului este de 39,2% [6].

În RM în anul 2006 s-a estimat că fiecare al 6-lea deces este cauzat de AVC (43137: 6964 = 6,2), inclusiv fiecare al 7-lea bărbat (22620: 3066 = 7,4) și fiecare a 5-ea femeie (20517: 3898 = 5,3) decedează în urma AVC [8].

În anul 2012 mortalitatea în Republica Moldova (RM) provocată de bolile cerebro-vasculare ocupă locul 2 cu 172,1 cazuri la 100 000 populație [7].

În managementul accidentului vascular cerebral ischemic acut s-a stabilit că tratamentul cu rt-PA în fereastra terapeutică până la 4,5 ore de la debutul simptomelor este eficient la zi și a fost dovedit a fi extrem de rentabil și pentru a reduce dependența funcțională pe termen lung [1].

În RM tratamentul trombolitic cu rt-PA a fost inițiat în anul 2005 și se implementează cu succes până în prezent.

În acest articol ne propunem să efectuăm o analiză retrospectivă a pacienților care au fost supuși tratamentului trombolitic, să elucidăm prezența particularităților trombolizei în dependență de sex, aspectele clinico-evolutive ale pacienților care au suportat tratament trombolitic.

Material și metode

Am efectuat o analiză retrospectivă a pacienților internați în Instituția Medicală Sanitară Publică Institutul de Medicină de Urgență, secția Terapie Intensivă-STROKE diagnosticați cu accident vascular cerebral ischemic care au beneficiat de tratament trombolitic cu rt-PA (0,9 mg/kg, maxim 90 mg, primele 10% din doză i.v. în bolus; restul perfuzie – timp de 60 min). Lotul a fost format din 106 pacienți care au corespuns criteriilor protocolului de tromboliză. Prealabil trata-

mentului, toți pacienții au fost examinați riguros atât clinic, cât și paraclinic prin aprecierea deficitului neurologic conform The National Institutes for Health Stroke Scale (NIHSS), CT cerebral, au fost evaluați factorii de risc implicați, prelevate probele de sânge. Au fost estimate complicațiile posttratament trombolitic cu soluție rt-PA (Actilyse).

Evaluarea clinică s-a efectuat la 24 ore, la a 7-a zi, ulterior la 1-3 luni de la administrarea tratamentului prin tromboliză intravenoasă aplicând scala NIHSS, Indicele Barthel și scala Rankin modificată (SRm).

Rezultate și discuții

În perioada noiembrie 2005 - februarie 2015 au fost spitalizați 7203 pacienți cu diagnosticul AVC ischemic acut, dintre care 106 (1,47%) au corespuns criteriilor pentru tratament trombolitic. Lotul de pacienți s-a constituit din 52 bărbați și 54 femei. Vârsta medie a pacienților 63,9±5,6 ani. În tabelul 1 este prezentată caracteristica grupului de studiu pe sexe.

Tabelul 1

Caracteristica grupului de studiu pe sexe

	Femei	Bărbați
Numărul (%)	50,95%(54)	49,05% (52)
Vârsta medie (ani)	66 ±5,2	61,8 ± 6,4
NIHSS la debut (valoarea medie)	14± 4,8 puncte	14±6,2 puncte

Analizând lotul din punct de vedere al vârstei medii pe sexe (Fig.1) s-a observat faptul că tromboliza a fost aplicată în cazul AVC survenit la o vârstă mai tânără la bărbați decât la femei. Cea mai mare frecvență a cazurilor de AVC tratate prin tromboliza cu rt-PA a fost observată în intervalul de vârstă 71- 83 de ani (37 cazuri), urmat de intervalul de vârstă 61-70 de ani (31 cazuri).

Printre factorii de risc predominanți implicați în declanșarea accidentului vascular cerebral se atestă hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, diabetul zaharat, fumatul etc., datele fiind expuse în tabelul 2.

Conform criteriilor TOAST pacienții au fost divizați în următoarele loturi: 1) ateroscleroza vaselor magistrale - 30 (28,3%), 2) cardioembolic – 50 (47,1%), 3) ocluzia vaselor mici– 22 (20,7%), 4) AVC de altă etiologie determinată – 3 (2,8%), 5) AVC de etiologie nederminată -1 (0,9%).

Tabelul 2

Frecvența factorilor de risc în accidentul vascular cerebral la pacienții supuși tratamentului trombolitic

Factorii de risc vascular n(%)	Femei= 54	Bărbați= 52	Total=106
HTA	44(41,5%)	35(33%)	79 (74,5%)
Fibrilație atrială	30(28,3%)	21(19,8%)	51 (48%)
Diabet Zaharat	12(11,3%)	2(1,8%)	14 (13,2%)
Istoric de fumător	1(0,9%)	14(13,2%)	15 (14,1%)
Hiperlipidemie	4(3,7%)	0(0%)	4 (3,7%)
Obezitate	8(7,5%)	4(3,7%)	12 (11,3%)
Cardiopatie ischemică	18(16,9%)	16(15%)	34 (32%)
Valvulopatie	4(3,7%)	7(6,6%)	11 (10,3%)
Ateroscleroză generalizată	14(13%)	19(17,9%)	33 (30,9%)

Cuantificarea deficitului neurologic a fost posibilă prin scala NIHSS, care oferă relații cu privire la localizarea leziunilor vasculare și este corelată starea clinică a pacienților cu atacul vascular cerebral ischemic.

Scorul NIHSS al pacientului este asociat cu evoluția și poate fi util în identificarea pacienților care au șansă crescută de a beneficia de terapie trombolitică cât și a acelor care pot dezvolta complicații hemoragice în timpul tratamentului trombolitic. Scorul maxim este de 42p, semnificând AVC sever, iar 0 prelevă o stare normală. Un scor între 1- 4 corespunde unui AVC minor, 5- 15 unui AVC moderat, 15- 20 unui AVC moderat spre sever, iar un scor > 20 un AVC sever.

Rezultatele obținute privitor la dinamica statutului neurologic sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Dinamica punctajului conform scalei NIHSS la 24 h și la a 7-a zi posttromboliză

NIHSS	>+ 4 p	+4- 0 p	-1- 4 p	-5- 8 p	>- 8 p
La 24h f/b	6/ 2	1/3	10/ 12	29/ 23	10/12
La a 7-a zi f/b	7/ 6	3/ 4	7/10	21/ 16	18/ 16

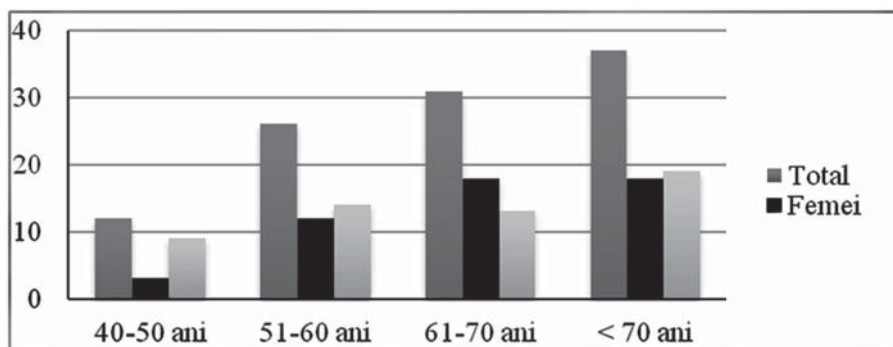


Figura 1. Caracteristica grupului de studiu în dependență de vârstă.

Conform datelor expuse în tabelul 3 observăm că 52 pacienți (49%) au avut o scădere semnificativă a punctajului (5 - 8 puncte) conform scalei NIHSS în primele 24 ore de la administrarea tromboliticului cu preponderență în lotul de pacienți de sex feminin.

La a 7-a zi posttratament se observă o menținere a repartizării pe sexe atât în categoria cu ameliorare semnificativă (5-8 puncte) la 37 pacienți, cât și cu ameliorare majoră (>8 puncte) la 34 pacienți.

Din 106 pacienți, în decurs de 3 luni de observație de la administrarea trombolizei intravenoase, a survenit decesul în 16 cazuri, cu ponderea la bărbați- 9 (17,3%), femei- 7 (12,9%). În primele 24 ore au decedat în total 9 (8,4%) pacienți.

Meseguer E., Mazighi M. și alții prezintă într-un studiu o rată a mortalității la 90 de zile semnificativ mai mare la femei decât la bărbați (19,8%, față de 10,4%, P 0,028), dar această diferență a dispărut după ajustarea OR (odds ratio 1,38) [10].

Vârsta medie la pacienții decedați a constituit $68 \pm 2,4$ ani, din care pentru femei - $70 \pm 6,1$ ani, iar bărbați - $66 \pm 5,2$ ani. AVC ischemic datorat tromboemboliei a predominat în grupul pacienților decedați după tromboliză în 9 (56%) cazuri, 6 (66,7%) dintre care la femei. Pe parcursul spitalizării s-au înregistrat complicații în 20,7% cazuri prin următoarele - infarct cerebral masiv - la 11 (10,37%) pacienți; transformarea hemoragică a infarctului cerebral - la 7 (6,6%) pacienți; AVC recurent - la 4 (3,7%) pacienți.

În studiul lor, Forster A. și Gass A., nu raportează complicații asociate trombolizei în număr diferit la femei și bărbați. Același lucru este valabil pentru complicații independente de tromboliză, precum și de decese în primele 3 luni de la debut (femei - 13,5%, bărbați 9,5%). [4]

Ulterior, la 30 zile și 90 zile pacienții au fost evaluați conform indicelui Barthel și scorului Rankin modificat. Îmbunătățirea statutului funcțional în baza indicelui Barthel s-a estimat la 64 (60,3%) pacienți la a 30-a zi. 33 (31%) pacienți au atins scorul Barthel peste 95%, ceea ce indică un statut funcțional apropiat de normalitate. Scorul Rankin modificat (SRm)

mediu evaluat la a 30-a zi a constituit 2,6 (0-5). În 41% cazuri evaluarea repetată la 90 zile a fost posibilă prin intermediul discuției telefonice cu pacientul. Per total s-a estimat un punctaj de 1,9p (0-3). Repartiția pe sexe conform scorului SRm la 90 zile indică o valoare medie de 1,7 p la femei *vis-a-vis* de 2,1 p la bărbați.

În baza analizei retrospective a pacienților cu AVC ischemic acut confirmat, s-a estimat o valoare de 1,47% cazuri care au beneficiat de tratament trombolitic în cadrul unității STROKE a Institutului Medicină de Urgență în decurs de aproximativ 10 ani - un indice mic pe multiple motive intricate: adresabilitatea tardivă cu depășirea timpului ferestrei terapeutice, prezența criteriilor de excludere, scorul NIHSS ce sugera o afectare severă și prezența dereglărilor de conștiință. Valoarea maximă a numărului de trombolize efectuate s-a înregistrat în anul 2009 - din 700 pacienți internați cu AVC ischemic, eligibili pentru tratament au fost 2,85%. În anul următor, însă, lipsa preparatului a limitat considerabil efectuarea procedurii [7].

Ratele reduse de tratament trombolitic intravenos au rămas o problemă în toate țările în care este disponibil, spre exemplu, doar aproximativ de la 3% până la 4% din totalul AVC ischemic admis în clinicile din Statele Unite timp de un an [11].

Un studiu retrospectiv asupra 288 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic potențial eligibili pentru tromboliza intravenoasă admiși la nouă spitale din Cleveland, a arătat că nu au existat diferențe pe sexe în utilizarea rt-PA intravenoasă, înregistrându-se 42% femei și 45% bărbați [2].

Unul din patru studii ce au inclus peste 53.000 observații în cadrul registrului de accident vascular cerebral din Germania nu a găsit nici o dovadă de o diferență de sex în administrarea rt-PA asupra grupului eligibil de pacienți. Conform datelor din registrul - Riscurile accidentului vascular cerebral din Suedia 2006 s-a constatat că printre cazurile de accident vascular cerebral ischemic ≤ 80 ani ratele de tromboliză au fost similare la bărbați și femei - 3,4% versus 3,3% [12].

Motive pentru disparitatea pe sexe observate în tratamentul AVC cu rt-PA i/v sunt necunoscute. Pentru a fi eligibil pentru tratament i/v cu rt-PA pacienții trebuie să prezinte un deficit neurologic măsurabil și un timp de la debutul simptomelor de 180 minute de la sosirea în spital [11].

În studiul nostru din totalul de pacienți 50,9% au fost femei și 49,1% bărbați cu vârsta medie constituind la femei $66 \pm 5,2$ ani și $61,8 \pm 6,4$ ani la bărbați.

Vârsta a avut un impact important: în comparație cu pacienții cu vârsta de 60 ani, șansa de a primi tromboliză a fost redusă cu 16% pentru cei în vârstă

de la 60 la 69 ani și cu 34% pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 70-80 de ani [3].

Însă, în lotul nostru de pacienți se atestă o diferențiere în predominanța pe categorii de vârstă - pe prim plan situându-se cei cu intervalul între 71- 83 de ani (37 cazuri), locul doi reprezentat de cei cu 61-70 de ani (31 cazuri). O evoluție pozitivă ar fi influențată nu doar de vârstă, însă și de o multitudine de condiții precum comorbidități, factori de risc, NIHSS la debut.

Au fost propuse numeroase explicații pentru o mai mare eficacitate în rezultatul administrării rt-PA i/v la femei, inclusiv faptul că ocluziile rezultate din surse cardioembolice (care sunt mai frecvent la femei), sunt mai bogate în fibrină și sunt mai ușor de dizolvat în comparație cu ocluziile - bogate în trombocite, care caracterizează accidentele vasculare cerebrale tromboembolice [12].

Unele studii au arătat o prevalență crescută a fibrilației atriale și al accidentului vascular cerebral cardioembolic la femei [11].

Femei cu fibrilație atrială (FA) incluse în lotul nostru au constituit 28,3% versus 19,8% bărbați.

Severitatea de bază a accidentului vascular cerebral evaluată prin NIHSS și frecvența sursei certe de embolie cardiacă au fost semnificativ mai mare la femei. Numai unul din cele mai mari studii (SITS-MOST) raportează o incidență mai mică a unui rezultat favorabil la femei în comparație cu bărbații. Această diferență a dispărut însă după ajustarea factorilor de eroare; astfel, nici unul dintre studiile identificate nu au raportat o diferență semnificativă între sexe [10].

Un alt studiu raportează o îmbunătățire neurologică precoce a scorului NIHSS > 4 p la 72 de ore depistat în 70% din cele 17 femei, comparativ cu 36% dintre 22 bărbați. Prognostic funcțional bun (SRm < 2) a fost observat între 65% dintre femei față de 36% dintre bărbați [2].

Evoluție pozitivă a statutului neurologic în egală măsură s-a observat deja la 24 ore de la administrarea tratamentului la 38 femei și 35 bărbați.

Rezultate asemănătoare au fost raportate de către centrele de sănătate din Londra, Ontario, cu o îmbunătățire neurologică majoră la 24 de ore după administrarea rt-PA observată în 28% din cazuri. Acesta a fost un predictor puternic și independent pentru un rezultat bun la 3 luni după ajustarea pe vârstă, sex, severitatea accidentului vascular cerebral inițial măsurată prin NIHSS [13].

Sapoznik și coautorii au constatat că îmbunătățirea neurologică majoră precoce (scăderea cu 8 puncte în scorul NIHSS sau un punctaj NIHSS de 0 sau 1 la 24 ore) a fost mai frecventă la femei [10]. Acest fapt nu a fost replicat în seria noastră.

O altă analiză a arătat că proporția de bărbați și femei care au avut rezultat pozitiv conform scalei de clasament Rankin ($SR_m \leq 1$) după 3 luni de la administrarea tratamentului cu rt-PA a fost similară (38,5% la bărbați față de 40,5% femei). Studii de investigare a diferențelor de sex după un eveniment cerebrovascular au arătat că femeile au vârsta mai înaintată decât bărbații, au accidente vasculare cerebrale cardioembolice mai frecvente și rămân cu handicap mai mare decât bărbații. S-a observat că femeile au rata de mortalitate mai mare la 28 de zile de la accident vascular cerebral decât bărbații (32% față de 21%) [5, 13]. Acest fapt nu a fost înregistrat și în studiul nostru, rata decesului fiind cu 5% mai mare în rândul bărbaților.

Concluzii

Timpul înseamnă creier - acesta este criteriul esențial definit de o tromboliză intravenoasă evoluată cu succes.

Terapia trombolitică este un beneficiu dovedit și esențial pentru pacienții selecți cu ischemie cerebrală acută. Deși, există o experiență de aproximativ 10 ani în tratamentul prin tromboliză în RM, rata pacienților care au profitat de acesta este mică din multiple cauze: lipsa preparatului într-o perioadă de timp, adreșabilitatea scăzută în fereastra terapeutică, prezența contraindicațiilor.

Răspunsul la tratamentul trombolitic în dependență de sexe rămâne neschimbat, acesta fiind influențat de alte criterii decât apartenența la sex. Rata supraviețuirii e mare în rândul pacienților cu AVC cardioembolic, vârstă tânără, număr mic al comorbidităților și deficit neurologic mai puțin sever.

Îmbunătățirea statutului funcțional în baza indicelui Barthel la 3 luni cu o valoare de peste 95% s-a estimat la 1/3 din pacienți, iar conform Scorului Rankin modificat s-a înregistrat valoarea medie de 1,7 p la femei și de 2,1 p la bărbați, ceea ce indică că femeile au dat dovadă de o restabilire în timp un pic mai bună decât lotul de bărbați.

Bibliografie

1. Chih-Hao Chen, Sung-Chun Tang, Li-Kai Tsai, Ming-Ju Hsieh, Shin-Joe Yeh, Kuang-Yu Huang, Jiann-Shing Jeng Stroke Code Improves Intravenous Thrombolysis Administration in Acute Ischemic, August 2014.
2. De Silva D. A., Ebinger M., Davis S.M Gender issues in acute stroke thrombolysis, Review, Journal of Clinical Neuroscience nr.16, p. 501-504, 2009.
3. Eriksson M., Jonsson F., Appelros P., Kerstin Hultér A., et al., Dissemination of Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Across a Nation, American Heart Association Journal, 2010; 41: 1115-1122.
4. Forster A., Gass A., Kern R., Wolf E. M., Ottomeyer C., Zohsel K., et al., Gender differences in acute ischemic stroke, American Heart Association Journal, march 2009.
5. Gall S., L., Donnan G., Dewey H. M., et al. Sex differences in presentation, severity and management of stroke in a population-based study, Journal Neurology 2010; 74: 975-981.
6. Gavrila V., Babeti A., Kronbauer K., Tandara L. Managementul etapizat al pacientului cu accident vascular cerebral, Recomandări și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență, Timișoara 2009.
7. Groppa S., Zota E., Cernobrov D., Reperfusion strategies in acute ischemic stroke, 2013.
8. Groppa S., Zota E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale, Akademos nr 3 (10) iunie 2008.
9. <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/stroke-statistics/>
10. Meseguer E., Mazighi M., Labreuche J., Carlos Arnaiz, Cabrejo L., Tarik Slaoui, Guidoux C., et al., Outcomes of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy According to Gender, a clinical registry study and systematic review, American Heart Association Journal, February 2009.
11. Reeves J. M., Archit Batt, Jajou P., Brown M., Lisabeth L., et al, Sex differences in the use of intravenous rt-PA thrombolysis treatment for acute ischemic stroke, Journal Neurology 2010; 74: 975- 981.
12. Reeves J. M., Wilkins Th., Lynda D., Lisabeth, Lee H. Schwamm Thrombolysis treatment for acute stroke: issues of efficacy and utilization in women, Women's Health, 2011, nr. 7(3)p. 383-390.
13. Saposnik G., Silvia di Legge, Webster F., Hachinski V., Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke, Journal Neurology 2005; 65: 1169-1174.